

사향함유 우황청심원액과 영묘향함유 우황청심원액의 혈압강화 작용 및 적출심장에 미치는 효과에 대한 약리효능 비교

최은옥,¹ 조명행,² 신상덕,³ 마응천^{1*}

¹서울대학교 천연물과학연구소, ²서울대학교 수의과대학, ³광동제약주식회사

The Comparative examination of pharmacological effects of musk containing and civet containing WooHwangChungSimWon on the hypertension and heart contraction

EunWook Choi,¹ Myung Haing Cho,² Sang Duk Shin³ and Woongchon Mar^{1*}

¹Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460,

²College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744,

³Kwang Dong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul 152-050, Korea

Abstract – WooHwangChungSimWon is a traditional prescription formula for treating with hypertension, arteriosclerosis, coma, and stroke in China, Korea, and Japan. In the new prescription of WooHwangChungSimWon, the civet is substituted for the musk, the major component of WooHwangChungSimwon, because of the prohibition law (CITES) on the commercial use of musk. We have made a comparative study of the effects on the hypertension and contractile force of heart between the musk-containing and civet-containing WooHwangChungSimWon. The SHR rats were used for investigating the effects on the hypertension and the rabbits were used for investigating effects on the contractile force of isolated heart. The blood pressure which was recorded during the administration period showed that all the samples except the low dose of musk-containing WooHwangChungSimWon decreased the blood pressure, and the effects on the heart works of all the samples were higher than control group, which resulted from the examination of isolated heart. These results suggest that all the musk-containing and civet-containing WooHwangChungSimWon formula have similar protective effects on hypertension and palpitation.

Key words – WooHwangChungSimWon, civet, hypertension, palpitation.

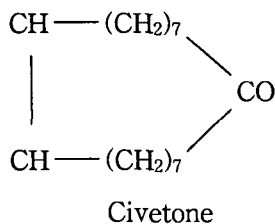
서 론

우황청심원은 동양에서 전통적으로 사용해 왔던 한 방약물로서 태평혜민화제국방,¹⁾ 동의보감²⁾ 등에 처방이 기재되어있으며 방약합편,³⁾ 동의처방대전⁴⁾ 등에 따르면 고혈압, 동맥경화 등의 심혈관계 질환 및 자율신경실조, 정신불안 등의 중추신경계 조절, 뇌졸중 등에 사용되어져 왔다. 사향은 우황청심원의 주성분으로 사용되며, 약리작용으로는 항염증작용, 혈소판응집 억제작용, 중추흥분작용, 항히스타민작용 및 항암작용 등이 알려져 있으며, 또한 순환계에도 작용하여 호흡

중추 및 심장을 흥분시켜 심장의 기능을 항진하는 작용과 혈압 하강 등의 효능이 보고되어 있다.^{5,6)} 그러나, 국제적으로 멸종위기에 처한 야생희귀 동식물 보호회 (CITES, 또는 워싱턴 조약)에서 보호되어야 한다고 판단, 사향노루의 거래를 방지코자하는 방책으로 국제거래에 관한 협약 중 거래가 거의 불가능한 부속서 I에 분류 포함함으로써 96년 6월 이후 사향원료의 원활한 수입 확보가 어렵게 되어 사향대체물질의 개발과 그 물질에 대한 비교약리 연구가 필요하게 되었다. 사향의 주성분인 muscone 보다 먼저 연구되어진 civettone은 영묘향의 주요 성분이며, 이 영묘향은 고가인 사향에 비해 저렴하면서도 사향과 유사한 향기를 지니고 있기 때문에 향료 공업에 있어서

*교신저자 : Fax : (82-2)3672-5488

사향의 대체물로 사용되어지고 있다. 사향 대체 물질로서 가능성을 가진 “영묘향”은 사향고양이과 사향고양이 (*Viverra Zibetha Linnaeus* 대영묘, *Viverra indica Desmarest* 소영묘)의 수컷과 암컷의 음부와 항문 사이에 위치한 향선낭에 있는 특이한 향기를 풍기는 분비물이고, 이 향선낭에 긁어모은 액상의 분비물이 영묘향으로 오랜 옛날부터 약재로 사용되었으며, 본초강목에서는 그 약효에 대해 ‘비시(인사불성, 가사상태), 고주(폐결핵), 신복졸통, 광사귀신(간질), 학(말라리아), 역기(유행병), 몽매사염(정신분열증),’ 등을 진정시키고 신을 편안케 한다라고 언급되어져 왔다. 이와 같은 약효는 일부 사향의 약효와도 일치하는 점이 있으며, 따라서 사향의 대체물로서의 가능성을 보인다. 영묘향에는 civetone (9-cis-cycloheptadecen-1-one)이 약 2~3% 정도 함유되어있으며 그 구조는 아래와 같다.



영묘향의 약리작용에 대해 보고된 것으로는 각성시험에서 수면시간의 단축, Pentobarbital sodium의 독성 저해, 항경련작용 등이 있으며, 약제로서 여러 유형의 통증에 이용되며, 그 중에서 중약(손발이 차지고, 의식장애, 현기, 개구장해, 실신 등의 증상이 나타나는 것)에도 이용되고 있다. 기존의 약제 중에는 이와 같은 영묘향의 효능을 인정하여 영묘향 성분 중 Civetone을 환제로 배합하여 사향을 대체한 우황청심환이 상품화되어 있는 정도이다. 영묘향이 효과를 보이는 증세 중 중약과 같은 증상은 체내 심장기능의 약화에 기인한다고 볼 수 있고, 이미 제품화되어 있는 사향함유 우황청심환의 효능 또한 순환기의 기능강화, 즉 심기능향진, 혈압하강 등에 적용되고 있는 것을 감안한다면 영묘향 함유 물로서 영묘향의 가능성을 입증하기 위해서 심장기능에 영묘향이 미치는 각종 약리작용을 시험하는 것이 요구된다.

따라서 본 연구에서는 사향이 함유된 우황청심환 대신 천연물로서 가장 유사한 생약으로 분류하고 있는 영묘향으로 대체시킨 우황청심환, 즉 각각 2종씩의 영묘향 함유 우황청심환액 및 사향함유우황청심환

액의 심혈관계에 대한 효력을 알아보기 위하여 SHR rat와 가토를 이용하여 고혈압, 심계항진, 심근 수축력에 대한 실험을 수행하였다.

실험 방법

1. 실험재료 및 검액의 조제

본 실험에 사용된 시험물질은 광동제약 주식회사에서 공급받은 영묘향 함유 처방현탁액과 사향함유처방액으로서 조성은 Table I과 같다. 제공받은 시험약물은 현탁액 상태이며 본 실험에서는 경구투여시 현탁액을 그대로 사용하였다. 본 실험에서는 영묘향 함유 처방현탁액을 A sample로, 우황청심환을 B sample로 명명하고, dose에 따라 T 또는 F를 붙이기로 하였다. 저농도의 영묘향함유 우황청심환액, 즉 30 ml 용량은 AT로, 고농도의 영묘향함유 우황청심환액, 즉 50 ml 용량은 AF로 표기하고, 저농도의 사향함유 우황청심환액, 즉 30 ml 용량은 BT, 고농도의 사향함유 우황청심환액, 즉 50 ml 용량은 BF로 표기하였다.

2. 실험동물 및 사육조건

본 실험에 사용된 실험동물은 SHR계 흰쥐 (체중 180~220 g), 가토 (2~3 kg) 등이며 각각의 실험동물들은 약 1주일간 순화적응시킨후 건강한 동물을 선택하여 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 배기 10-12 회, 형광등 명암 12 hr cycle, 조도 150-160 Lux의 환경에서 사육하였다.

3. SHR-rat를 이용한 고혈압에 대한 효과

SHR 흰쥐 1군을 7마리로 구성하고 각 군의 체중은 평균 270~280 g 정도가 되도록 조정하였다. 시험약물의 경구투여량은 현탁액(50 ml 용량) 0.85 ml/200 g body weight 또는 현탁액-원(30 ml 용량) 0.5 ml/200 g body weight로 설정하여 매일 2회씩 미동맥 혈압 측정 후 투여하였다. 미동맥 혈압의 측정은 Blood pressure monitor Multi-channel 8000 (TSE, Technical and Scientific Equipment)을 사용하였고 혈압의 측정과 함께 맥박수를 측정하였다. 실험대상인 SHR 흰쥐는 혈압측정에 앞서 항상 37°C 항온기에서 15분간 방치하여 일정체온을 유지할 수 있도록 하였다.

4. 가토로부터 적출한 심장의 심근수축력에 대한 효과

30일간의 장기투여가 종료된 실험군의 가토를 마취

Table I. The composition of civet containing and musk containing WooHwangChungSimWon

원료명	영묘향 함유 우황청심원액		사향함유 우황청심원액	
	AT (30 ml 용량)	AF (50 ml 용량)	BT (30 ml 용량)	BF (50 ml 용량)
산 약	282 mg	263 mg	282 mg	263 mg
감 초	202 mg	188 mg	202 mg	188 mg
백 삼	97 mg	94 mg	97 mg	94 mg
포 황	100 mg	94 mg	100 mg	94 mg
신 곡	100 mg	94 mg	100 mg	94 mg
대 두 황 권	70 mg	66 mg	70 mg	66 mg
계 피	70 mg	66 mg	70 mg	66 mg
작 약	60 mg	56 mg	60 mg	56 mg
맥 문 동	60 mg	56 mg	60 mg	56 mg
황 금	60 mg	56 mg	60 mg	56 mg
당 귀	60 mg	56 mg	60 mg	56 mg
방 풍	60 mg	56 mg	60 mg	56 mg
백 출	60 mg	56 mg	60 mg	56 mg
시 호	50 mg	47 mg	50 mg	47 mg
길 경	50 mg	47 mg	50 mg	47 mg
행 인	50 mg	47 mg	50 mg	47 mg
복 령	50 mg	47 mg	50 mg	47 mg
천 궁	50 mg	47 mg	50 mg	47 mg
우 황	14 mg	45 mg	14 mg	45 mg
아 교	70 mg	66 mg	70 mg	66 mg
영 양 각	35 mg	38 mg	35 mg	38 mg
사 향	-	-	5 mg	38 mg
영 묘 향	15 mg	114 mg	-	-
용 너	41 mg	38 mg	41 mg	38 mg
백 령	30 mg	28 mg	30 mg	28 mg
건 강	30 mg	28 mg	30 mg	28 mg
꿀				
안식향산나트륨	6 mg	10 mg	6 mg	10 mg
파라옥시안식향산프로필	9 mg	15 mg	9 mg	15 mg
파라옥시안식향산메칠	15 mg	25 mg	15 mg	25 mg
정 제 수	적량	적량	적량	적량
냉동건조분말량	392.25 mg	485.38 mg	382.25 mg	409.38 mg

하여 배위고정 한 후 흉곽아랫부분부터 머리방향으로 절개하여 노출된 횡경막을 절개하고 흉곽을 머리부분 까지 최대한 들어올려 고정시킨 후, 심장으로부터 지방 등의 주위조직을 분리하여 대동맥을 노출시켰다. Grover 등⁹⁾의 방법에 따라 노출된 대동맥 아래로 silk를 통과시켜놓고 대동맥을 횡절개한 후, 삽관하여 관류액이 관상동맥으로 흘러들어가게 하고 미리 통과

시켜둔 silk로 고정하였다. 고정된 심장을 적출한 후 공기가 흘러들어가지 않도록 유의하면서 미리 준비해 둔 Langedorf 장치에 연결하였다. 이 장치의 상부에 위치한 chamber에는 Krebs's solution을 충분히 채워 놓았으며, 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합가스로 관류압 60 mmHg, PO₂ 580 mmHg 이상되게 하였다. 연결된 심장의 좌심실 말단 부위에 force transducer (Myo-

Graph F60, Narco biosystem)를 연결하고 약 30분 간 안정화시킨 뒤 Physiograph MKIII(Narco biosystems)를 이용하여 심박동수와 심근수축력을 측정하였다. 심박동수 및 심근수축력의 측정기간 동안 20 μM epinephrine, 20 μM acetylcholine chloride 각 10 ml씩을 관류액과 함께 흘려줌으로써 심질환 유발 조건 형성에 따른 각 실험군과 대조군의 심박동수 및 심근수축력의 변화를 보고자 하였다. 일반적으로 심박동수는 beats/min의 단위로 표기하지만 본 실험에서 epinephrine, acetylcholin chloride에 대한 전체적인 반응시간이 1~2분 이내이므로 beats/10 sec의 단위로 표기하였다. 심근 수축력(g)과 심박동수를 근거로 하여 심장의 전체적인 일률을 표시하기 위해 Soncul (1994)등¹⁰⁾의 방법과 같이 Heart Work를 산출하였으며, 그 계산식은 다음과 같다.

$$\text{Percentage recovery of heart rate} = \frac{\text{post-treated heart rate}}{\text{pre-treated heart rate}} \times 100$$

$$\text{Percentage recovery of heart contraction} = \frac{\text{post-treated contraction}}{\text{pre-treated contraction}} \times 100$$

Heart Work

$$= \frac{\text{post-treated heart rate} \times \text{post-treated contraction}}{\text{pre-treated heart rate} \times \text{pre-treated contraction}} \times 100$$

실험결과

1. 고혈압에 미치는 영향

SHR 흰쥐 1군을 7마리로 하여 매일 2회 시험약물을 경구투여하고 미동맥혈압을 측정된 결과 사향함유 우황청심원액 (30 ml 용량) sample을 투여한 실험군을 제외한 모든 실험군이 대조군에 대해 혈압이 강해지는 것으로 나타났다(Table II, Fig. 1). 특히, 영묘향함유 우황청심원액 (30 ml 용량) 과 사향함유 우황청심원액 (50 ml 용량)의 경우 투여기간 동안 지속적인 혈압강하를 보이며, 통계적으로도 모든 실험군의 혈압이 대조군의 혈압에 비해 유의하게 감소하였다 (P<0.05, P<0.01). 혈압의 측정과 함께 미동맥을 통한 맥박수도 기록하였으나 대조군과 실험군간에 맥박수의 변화는 나타나지 않았다(Table IV, Fig. 2).

2. 가토로부터 적출한 심장의 심근수축력에 대한 효과

Table II. Changes of blood pressure during administration period. The blood pressure measured before the administration period is considered as 100%.

Measured Time during administration period (hours)	Mean blood pressure ± S.D. (mmHg)				
	Control	Musk containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Musk containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)
0	207.5 ± 7.5	199.0 ± 12.8	221.2 ± 18.2	221.0 ± 17.5	207.5 ± 9.4
14	220.8 ± 14.5	190.8 ± 15.0	212.5 ± 10.0	214.4 ± 9.5	202.5 ± 10.7
33	216.0 ± 7.0	207.2 ± 20.7	206.6 ± 14.9	212.3 ± 23.5	215.5 ± 16.6
38	218.6 ± 7.4	213.1 ± 18.0	212.2 ± 15.9	216.3 ± 19.3	213.4 ± 18.0
57	216.3 ± 12.5	220.0 ± 16.1	210.2 ± 12.5	212.9 ± 17.0	210.2 ± 12.3
62	219.0 ± 5.6	208.4 ± 18.2	210.5 ± 9.7	209.5 ± 18.1	200.5 ± 14.0
81	215.5 ± 9.6	211.7 ± 6.9	209.4 ± 10.4	211.3 ± 19.0	201.9 ± 10.0
86	218.8 ± 6.9	210.7 ± 16.9	207.0 ± 11.5	204.8 ± 21.4	197.7 ± 14.4
105	217.4 ± 3.8	201.9 ± 22.4	210.7 ± 12.1	207.8 ± 21.8	204.1 ± 11.9
110	220.8 ± 6.6	205.6 ± 13.8	208.2 ± 17.0	198.2 ± 18.0	199 ± 12.2
129	222.7 ± 5.1	208.5 ± 23.4	206.3 ± 16.4	206.7 ± 17.9	199.2 ± 12.1
134	227.2 ± 5.3	212.3 ± 10.2	210.2 ± 18.9	205.2 ± 24.1	199.7 ± 7.0
153	222.6 ± 7.1	202.7 ± 9.6	206.6 ± 12.9	209.9 ± 19.0	194.9 ± 7.7
158	222.3 ± 5.7	205.7 ± 11.2	196.3 ± 14.9	208.7 ± 15.1	193.6 ± 8.1

S.D. = standard deviation

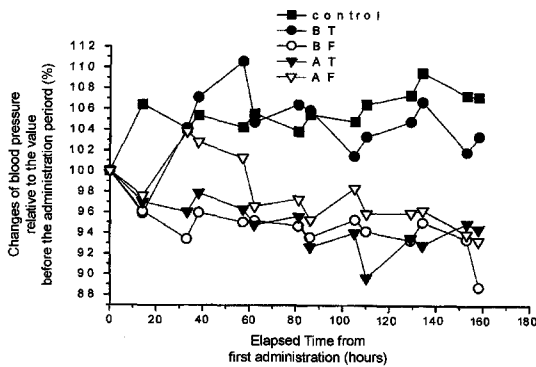


Fig. 1. Percentage values of blood pressure according to the value before administration. (AT: low dose of civet containing Woo Hwang Chung Sim Won, AF: high dose of civet containing Woo Hwang Chung Sim Won, BT: low dose of musk containing WooHwangChungSimWon, BF: high dose of musk containing WooHwangChungSimWon).

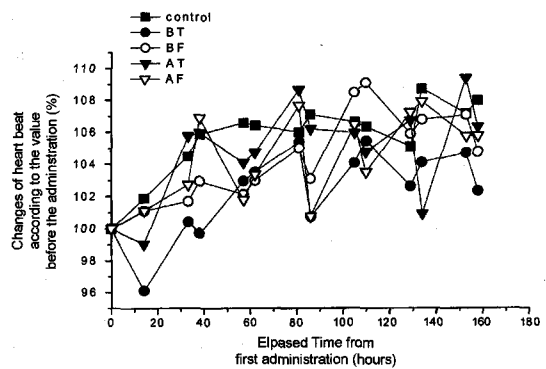


Fig. 2. Percentage changes of heart rate relative to the value before 1st administration. It was measure with blood pressure at the same time. (AT: low dose of civet containing WooHwangChungSimWon, AF: high dose of civet containing WooHwangChungSimWon, BT: low dose of musk containing WooHwangChungSimWon, BF: high dose of musk containing WooHwangChungSimWon).

Table III. Relative changes of blood pressure and probability of significance

Measured Time during administration period (hours)	Relative changes of blood pressure (%)				
	Control	Musk containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Musk containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)
0	100	100	100	100	100
14	106.4	95.9	96.0	97	97.5
33	104.0	104.1	93.4	96.0	103.8
38	105.3	107.1	95.9	97.8	102.8
57	104.2	110.5	95.0	96.3	101.3
62	105.5	104.7	95.1	94.7	96.5
81	103.8	106.4	94.6	95.6	97.2
86	105.4	105.8	93.5	92.6	95.2
105	104.7	101.4	95.2	94.0	98.3
110	106.4	103.3	94.1	89.6	95.8
129	107.3	104.8	93.3	93.5	95.9
134	109.5	106.6	95.0	92.8	96.2
153	107.2	101.8	93.4	94.9	93.9
158	107.1	103.3	88.7	94.4	93.2
Sig. A		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Sig. B				<0.05	>0.05

$$\text{Ratio} = \frac{\text{blood pressure at the measured time}}{\text{blood pressure measured at the time before administration}} \times 100 (\%)$$

Sig. A: Probability of significance when compared to control group

Sig. B: Probability of significance between A-sample and B-sample

Table IV. Heart rates of SHR-rat during the administrated period. The heart rate measured before administration period is considered as 100%

Measured Time during administration period (hours)	Mean heart rate ± S.D. (Pulse/min)				
	Control	Musk containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Musk containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)
0	306.95 ± 11.9	323.86 ± 15.0	311.58 ± 18.5	318.92 ± 21.3	322.78 ± 28.2
14	312.73 ± 9.5	311.27 ± 7.0	315.01 ± 8.9	315.88 ± 15.0	326.40 ± 30.2
33	320.72 ± 10.5	325.21 ± 1.0	316.82 ± 24.3	337.23 ± 20.3	331.55 ± 25.1
38	324.97 ± 15.2	322.92 ± 9.1	320.71 ± 17.3	337.87 ± 18.2	344.99 ± 34.7
57	327.14 ± 9.7	333.39 ± 20.5	318.17 ± 22.0	331.99 ± 20.9	328.47 ± 17.6
62	326.59 ± 11.0	335.21 ± 20.7	320.85 ± 18.9	334.0 ± 10.2	333.54 ± 26.6
81	325.35 ± 8.7	341.31 ± 25.1	327.18 ± 13.5	346.48 ± 18.8	347.49 ± 22.7
86	328.72 ± 17.9	326.19 ± 21.3	321.42 ± 19.5	338.69 ± 2.0	325.22 ± 29.0
105	327.26 ± 10.3	337.04 ± 17.6	337.92 ± 19.1	337.84 ± 26.5	343.58 ± 23.3
110	326.36 ± 6.1	341.51 ± 14.2	339.90 ± 15.8	334.13 ± 28.4	334.06 ± 18.1
129	322.53 ± 11.3	332.33 ± 26.9	359.90 ± 30.7	340.29 ± 22.2	346.08 ± 24.5
134	333.64 ± 9.2	337.16 ± 20.8	332.67 ± 10.1	321.82 ± 22.7	348.25 ± 26.1
153	328.91 ± 13.1	339.10 ± 13.5	333.60 ± 15.6	348.79 ± 22.4	341.30 ± 24.4
158	331.39 ± 11.6	331.38 ± 30.5	326.41 ± 11.9	339.05 ± 21.6	341.31 ± 15.9

S.D. = standard deviation

Table V. Relative changes of heart rate and probability of significance

Measured Time during administration period (hours)	Relative changes of heart rate (%)				
	Control	Musk containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Musk containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (30 ml 용량)	Civet containing WooHwang ChungSimWon (50 ml 용량)
0	100	100	100	100	100
14	101.8	96.1	101.1	99.0	101.1
33	104.4	100.4	101.6	105.7	102.7
38	105.8	99.7	102.9	105.9	106.8
57	106.5	102.9	102.1	104.0	101.7
62	106.3	103.5	102.9	104.7	103.3
81	105.9	105.3	105.0	108.6	107.6
86	107.0	100.7	103.0	106.1	100.7
105	106.6	104.0	108.4	105.9	106.4
110	106.3	105.4	109.0	104.7	103.4
129	105.0	102.6	105.8	106.7	107.2
134	108.6	104.1	106.7	100.9	107.8
153	107.1	104.7	107.0	109.3	105.7
158	107.9	102.3	104.7	106.3	105.7
Sig.A		>0.01	>0.05	>0.05	>0.05
Sig.B				>0.05	>0.05

$$\text{Ratio} = \frac{\text{heart rate at the measured time}}{\text{heart rate measured at the time before administration}} \times 100 (\%)$$

Sig. A: Probability of significance when compared to control group

Sig. B: Probability of significance between A-sample and B-sample

Table VI. Changes of body weights during administration period. The body weight measured before administration period is considered as 100%

Administrated sample	weeks	Mean \pm S.D.	Ratio
Control	0	3108 \pm 331.2	100.0%
	1	3304 \pm 423.3	106.3%
	2	3474 \pm 546.8	111.8%
	3	3497 \pm 415.6	112.5%
	4	3726 \pm 453.7	119.9%
Musk containing WooHwangChungSimWon (30 ml 용량)	0	2875 \pm 267.1	100.0%
	1	3109 \pm 230.3	108.1%
	2	3198 \pm 185.6	111.2%
	3	3250 \pm 194.2	113.0%
	4	3460 \pm 203.3	120.3%
Musk containing WooHwangChungSimWon (50 ml 용량)	0	2853 \pm 276.3	100.0%
	1	3062 \pm 229.6	107.3%
	2	3198 \pm 248.1	112.1%
	3	3262 \pm 268.6	114.3%
	4	3414 \pm 242.6	119.6%
Civet containing WooHwangChungSimWon (30 ml 용량)	0	2861 \pm 137.1	100.0%
	1	3213 \pm 212.3	112.3%
	2	3316 \pm 161.4	115.9%
	3	3424 \pm 313.1	119.7%
	4	3544 \pm 287.4	123.9%
Civet containing WooHwangChungSimWon (50 ml 용량)	0	2633 \pm 275.3	100.0%
	1	2866 \pm 221.6	108.8%
	2	3022 \pm 156.7	114.7%
	3	3224 \pm 137.2	122.4%
	4	3430 \pm 251.2	130.2%

S.D. = standard deviation

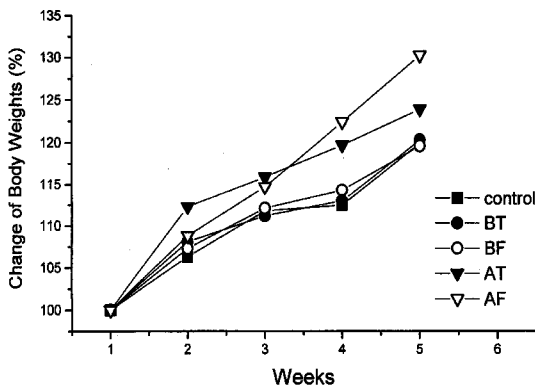


Fig. 3. Percentage of body weights during administration period. Each group is composed with 5 rabbits and the body weight measured before administration period is considered as 100%. (AT: low dose of civet containing WooHwangChungSimWon, AF: high dose of civet containing WooHwangChungSimWon, BT: low dose of musk containing WooHwangChungSimWon, BF: high dose of musk containing WooHwangChungSimWon).

약물 투여에 따른 가토의 상태를 검정하기 위한 지표로서 매주 1회 체중을 측정하였다. 체중 측정 결과 시험약물 투여에 따른 체중 증가의 억제는 나타나지 않았고, 오히려 사향함유처방 현탁액인 영묘향함유 우황청심원액(30 ml 용량), 영묘향함유 우황청심원액(50 ml 용량)을 투여한 군은 대조군에 비해 체중증가를 보였다(Table VI, Fig. 3).

각 시험약물을 장기 투여한 실험군 및 대조군의 심장 적출후 관류장치에 연결되어 안정화 된 후의 심근 수축력은 영묘향함유 우황청심원액 투여군 대조군에 비해 크게 나타났다(Table VII). 또한, 적출심장에 대한 부정맥, 허혈 효과 등을 일으키기 위해 처리한 epinephrine, acetylcholin을 처리하였으며,²⁰⁾ 그 결과는 근수축력과 박동수를 근거로하여 산출되는 heart work으로 나타내었다. 심근 흥분을 유도하는 epinephrine을 주입하였을 때, pre-treatment 상태에 비해 대조군은 약 398%의 증가를 보였다(Table VIII). 이와 같은 적출심장에 대한 epinephrine 처리시 대조

Table VII. Mean values of contractile force and heart rate measured in the isolated hearts. Each heart was treated with epinephrine and acetylcholin

Groups		Treatment		
		none	epinephrine	acetylcholin
Control	contractile force (g)	0.61 ± 0.1	1.46 ± 0.1	0.32 ± 0.1
	heart rate (freq/min)	95.7 ± 5.5	157.8 ± 26.0	30.1 ± 8.8
Musk containing WooHwangChungSimWon (30 ml 용량)	contractile force (g)	1.58 ± 1.7	2.26 ± 1.8	1.11 ± 1.2
	heart rate (freq/min)	94.3 ± 21.5	151.4 ± 17.5	27.6 ± 13.4
Musk containing WooHwangChungSimWon (50 ml 용량)	contractile force (g)	1.31 ± 0.8	2.55 ± 1.1	1.01 ± 0.5
	heart rate (freq/min)	82.8 ± 22.9	116.8 ± 37.6	39.8 ± 3.3
Civet containing WooHwangChungSimWon (30 ml 용량)	contractile force (g)	1.51 ± 0.8*	2.27 ± 0.9	0.88 ± 0.5
	heart rate (freq/min)	107.5 ± 27.5	132.1 ± 25.7	38.9 ± 11.4
Civet containing WooHwangChungSimWon (50 ml 용량)	contractile force (g)	3.22 ± 1.3**	4.98 ± 1.8	2.40 ± 0.8
	heart rate (freq/min)	103.4 ± 21.9	132.8 ± 28.2	42.8 ± 7.9

* P<0.05

** P<0.01

Table VIII. Percentage changes of mechanical parameters between the groups. The values measured before treating epinephrine and acetylcholin are considered as 100%.

Groups	parameters	Recovery rate of mechanical changes (%)		
		Treatment		
		none	epinephrine	acetylcholin
Control	recovery rate of contraction	100	241	53
	recovery rate of heart rate	100	165	31
	Heart Work	100	398	17
Musk containing WooHwangChungSimWon (30 ml 용량)	recovery rate of contraction	100	143	70
	recovery rate of heart rate	100	160	29
	Heart Work	100	229	21
Musk containing WooHwangChungSimWon (50 ml 용량)	recovery rate of contraction	100	195	77*
	recovery rate of heart rate	100	141	48**
	Heart Work	100	275	37**
Civet containing WooHwangChungSimWon (30 ml 용량)	recovery rate of contraction	100	150*	58
	recovery rate of heart rate	100	123	36
	Heart Work	100	185	21
Civet containing WooHwangChungSimWon (50 ml 용량)	recovery rate of contraction	100	155**	75
	recovery rate of heart rate	100	128**	41**
	Heart Work	100	199**	31**

recovery rate of heart rate = (post-treated heart rate/pre-treated heart) × 100

recovery rate of contraction = (post-treated contraction/pre-treated contraction) × 100

heart work = (post-treated heart rate × post-treated contraction) / (pre-treated heart × pre-treated contraction) × 100

* P<0.05

** P<0.01

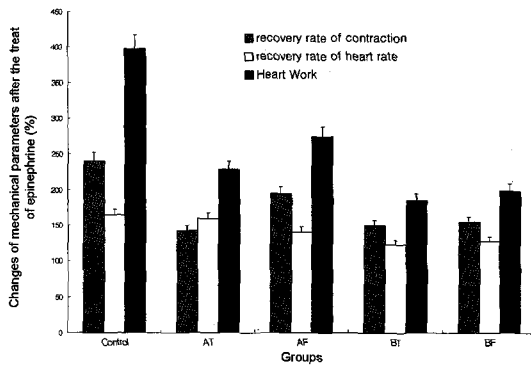


Fig. 4. Changes of mechanical parameters under epinephrine treatment (AT: low dose of civet containing WooHwangChungSimWon, AF: high dose of civet containing WooHwangChungSimWon, BT: low dose of musk containing WooHwangChungSimWon, BF: high dose of musk containing WooHwangChungSimWon.)

군의 heart work이 급격하게 증가하는 반면 고농도의 영묘향함유 우황청심원액을 장기간 투여했던 실험군의 경우 대조군에 비해 heart work의 증가가 유의하게 감소되었다($P < 0.05$, $P < 0.01$). 심근 기능의 저하를 유발하는 acetylcholin의 처리시, 대조군의 heart work은 약 17 %로서 시험약물 투여군에 비해 심근 기능이 저하되는 것으로 나타났다(Table 8, Fig. 4). 대조군과는 달리 고농도의 영묘향함유 우황청심원액과 사향함유 우황청심원액을 장기간 투여한 실험군은 acetylcholine 처리에 따른 heart work의 감소율이 작았다($P < 0.05$, $P < 0.01$).

고찰

우황청심원은 동양에서 전통적으로 사용해왔던 한방약물로서 태평해민화제구방, 동의보감 등에 처방이 기재되어있으며 방약합편, 동의처방대전 등에 따르면 고혈압, 동맥경화 등의 심혈관계 질환 및 자율신경실조, 정신불안 등의 중추신경계 조절, 뇌졸중 등에 사용되어져 왔으며, 혈압강하 작용과 심수축력 억제 효과, 평활근에 대한 작용, 순환계에 미치는 영향 등에 대해 보고된 바 있다¹¹⁻¹⁴.

본 연구는 기존의 처방인 사향함유 우황청심원액과 사향 성분을 영묘향으로 대체시킨 영묘향 함유 우황청심원액의 순환계에 대한 효능을 고혈압 쥐와 가토의 적출심장을 이용하여 비교 검사하는 것이었다. 혈압상승에 대해서는 교감신경 기능 항진에 따른 말초 소동맥의 저항력 증가, 경동맥에 있는 압수용체의

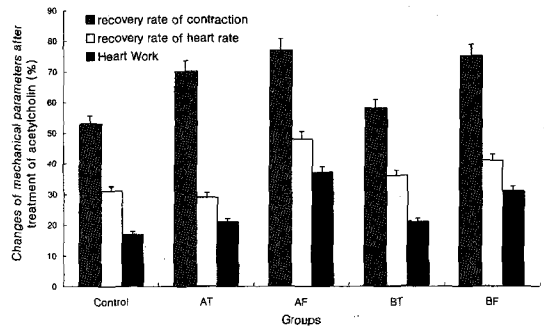


Fig. 5. Percentage changes of mechanical parameters. (AT: low dose of civet containing WooHwangChungSimWon, AF: high dose of civet containing WooHwangChungSimWon, BT: low dose of musk containing Woo HwangChungSimWon, BF: high dose of musk containing WooHwangChung SimWon).

기능 이상, 콩팥의 혈류 장애에 의한 renin 활성화 증가 등에 의해 나타난다고 보고 된 바 있으며,¹⁵⁻¹⁷ 본 연구에서는 사향함유 우황청심원액 및 영묘향함유 우황청심원액이 고혈압에 미치는 영향을 알아보기 위해 고혈압이 유발되는 SHR rat을 이용하여 미동맥 혈압을 측정하였으며, 모든 실험군에서 장기 투여에 따른 점진적인 혈압강하 효과가 나타났으며, 이와 같은 대조군에 대한 혈압강하 효과는 t-Test를 통한 통계 처리에서도 유의하게 나타났다($P < 0.05$, $P < 0.01$). 그러나, 투여기간 동안 맥박수 변화는 나타나지 않았다.

30일간의 장기간 투여가 종료된 가토를 대상으로 심장을 적출하여 Langendorf 관류장치에 연결된 상태에서 심장의 운동성 변화도 측정하였다. 측정 지표는 심근 수축력 (g)과 심박동수이고 결과로 나온 두 가지 값을 이용하여 Heart Work를 산출해냈다. 관상동맥의 내경감소는 허혈성심질환을 유발시키는 원인이 된다. 관상동맥의 내경을 감소시키는 원인으로서는 혈전 등과 같은 고정적 원인과 관상동맥의 긴장도 증가와 같은 역동학적인 요인이 있다. 아세틸콜린은 관상동맥연축유발약물로서, 아세틸콜린이 적출심장에 대해 허혈 상태와 유사한 환경을 주기 위해 사용하였다. 또한, 심장에 과량의 에피네프린이 주입되면 심장은 부정맥을 일으키며, 이러한 부정맥은 심계항진 증상의 대표적 예라고 할 수 있다. 따라서 epinephrine의 기능 저해는 부정맥 발병을 방지할 수 있는 가능성을 내포하고 있으며, 심근 내에서 epinephrine의 기능을 저해하는 물질에 대한 연구가 수행되어져오고 있다^{18,19}.

본 실험에 epinephrine 주입시 각 실험군에 비해 대조군의 근수축력 증가가 가장 크게 나타났으며, 영

묘향함유 우황청심원액 투여군이 대조군에 비해 epinephrine의 기능을 완화시키는 것으로 나타났다. 또한, acetylcholine 주입 시 대조군의 Heart Work 이 가장 낮게 나타났으며, 이것은 심근 이완, 허혈 등의 상황에 있어서 고농도의 영묘향함유 우황청심원액, 사향함유 우황청심원액 투여군이 대조군에 비해 저항성을 가지고 있음을 의미한다. 심근 수축력과 심박동수를 근거로 하여 심근 기능을 전체적으로 나타내는 지표인 heart work로 환산했을 때, 고농도의 영묘향 함유 우황청심원액 및 고농도(50 ml 용량)의 사향함유 우황청심원액이 대조군에 비해 심기능 이상에 대한 저항성을 가지는 것으로 나타났으며, 이들 고농도 영묘향 함유 및 사향함유 우황청심원액 간의 효력 비교에 있어서 통계학적 유의성은 나타나지 않았다. 종합적으로 고찰해보면, 고농도의 사향함유 우황청심원액은 영묘향 함유 우황청심원액과 비교하여 각 항목에서 유사한 효력을 보이나, 저농도(30 ml 용량)의 사향함유 우황청심원액의 경우, 고혈압 쥐에서 혈압강하 효력을 보이지 않았으며, 에피네프린에 의한 부정맥 유발 조건에서는 고농도(50 ml 용량)의 영묘향 함유 우황청심원액만 심기능 이상을 억제하는 효과를 보였다. 따라서, 심혈관계에 있어서 영묘향 함유 우황청심원액은 기존의 처방인 사향함유 우황청심원액보다 우수한 효력을 가진다고 할 수 있다.

감사의 글

본 연구는 광동제약주식회사의 연구지원금으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

- 진사문 (1987) 태평혜민화제국방, 대북, 선풍출판사, p. 81.
- 허준 (1987) 원본동의보감, 남산당, p. 692.
- 황도연 (1977) 방약합편, 행림출판사, p. 102.
- 염태환 (1975) 동의처방대전, 행림서원, p. 332.
- Kimura, M. and Waki, I. (1966) Potentiation of β -adrenergic receptor to musk. *Jap. J. Pharmacol.* 16: 129.
- Kimura, M. (1980) Isoproterenol potentiation in an animal product-musk. *Trends Pharm. Sci.* 7: 341.
- Mishra, R. K., Arora, R.B. and Seth, S.D.S. (1937) Anti-inflammatory effect of musk. *J. Pharm. Pharmacol.* 14: 830.
- Taneja, V., Siddiqui, H.H. and Arora, R.B. (1973) Studies on the anti-inflammatory activity of *Moschus moschiferus* (Musk) and its possible mode of action. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 17: 241.
- Grover, G.J., McCullough, J.R., D'Alozo, A.J., Sargent, C.A. and Atwal, K.S. (1995) Cardioprotective potassium channel opener BMS-180448. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 25: 40.
- Soncul, H., Tatlican, O., Halit, V., Oz, E., Sinci, V., Salman, E., Gokgoz, L., Turkozkan, N., and Ersoz, A. The effect of selenium added cardioplegia in guinea pigs, *Gen. Pharmacol.*, 1994: 1493-1497.
- 남상경, 이경섭 (1990) 우황청심원과 소합황원의 효능에 관한 연구. *경희의학* 19: 220-237.
- 이원철, 김영석, 배형섭, 구본홍 (1990) 우황청심원의 체형별 입상에 관한 연구, *대한한의학회지* 11: 102.
- 홍남두, 김남재, 김규섭 (1990) 우황청심원의 순환기계에 미치는 영향. *생약학회지*. 18: 241
- Cho, T.S., Lee, S.M., Kim, N.D., Huh, I.H., Ann, H.S., Kwon, K.I., Park, S.K., Shim, S.H., Shin, D.H. and Park, K.D. (1997) Pharmacological actions of new woohwangchungsimwon liquid on cardiovascular system. *J. Applied Pharmacol.* 5: 390.
- Dequattro, V., Patrick, S., Minagawa, R., Kopin, I., Bornheimer, J., Foti, A. and Barndt, R. (1984) Central and peripheral noradrenergic tone in primary hypertension. *Fed. Proc.* 43: 47.
- Boudier, H.S., Smeets, G., Brouwer, G. and Van Rossum, J.M. (1975) Central nervous system alpha-adrenergic mechanisms and cardiovascular regulation in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 213: 285-293.
- Cohen, M.L. and Kurz, K.D. (1982) Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 220: 63-69.
- Calkins, H., Sousa, J., El-Atassi, R., Schmaltz, S., Kadish, A. and Morady, F. Reversal of antiarrhythmic drug effects by epinephrine: quinidine versus amiodarone, *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992: 347-352
- Sung, B.H., Wilson, M.F., Robinson, C., Thadani, U. and Livallo, W.R. Mechanisms of myocardial ischemia induced by epinephrine: comparison with exercise-induced ischemia, *Psychosom. Med.* 1988: 381-393.
- Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B. and Ruudon, R.W. The Pharmacological basis of therapeutics, 1995, pp. 205-207.

(2000년 8월 24일 접수)